

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3722992 A1

⑳ Aktenzeichen: P 37 22 992.3
㉑ Anmeldetag: 11. 7. 87
㉒ Offenlegungstag: 19. 1. 89

⑤ Int. Cl. 4:
C07D 471/04

C 07 D 473/00
A 61 K 31/44
A 61 K 31/505
// (C07D 471/04,
233:64)C07D 207:335
,227:04,247:00,
255:02,269:00,283:00,
307:38,333:06

DE 3722992 A1

Patentamt
Biberach

㉔ Anmelder:

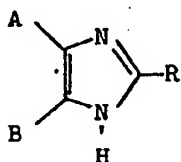
Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach, DE

㉕ Erfinder:

Hauel, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE;
Heider, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 7951 Warthausen,
DE; Diederer, Willi, Dr.; Meel, Jacques van, Dr.,
7950 Biberach, DE

⑤4 Neue Imidazo-pyridine und Purine, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Imidazoderivate der Formel



, (I)

in der

A und B zusammen mit den beiden dazwischenliegenden Kohlenstoffatomen einen Pyridin- oder Pyrimidinring und R einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein, zwei oder drei Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, wobei eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann und gleichzeitig ein vorstehend erwähnter heteroaromatischer Ring im Kohlenstoffgerüst durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann und zusätzlich ein vorstehend erwähnter Pyridylring durch Halogenatome, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazi-

no- oder N-Alkyl-piperazinogruppen mono- oder disubstituiert sein muß, bedeuten, deren 1H-Tautomere und deren Säureadditionssalze.

Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Wirkung auf den Blutdruck und auf die Kontraktilität des Herzmuskels sowie antithrombotische Wirkungen und lassen sich nach an und für sich bekannten Verfahren herstellen.

DE 3722992 A1

Patentansprüche

1. Neue Imidazoderivate der Formel



in der

- 15 A und B zusammen mit den beiden dazwischenliegenden Kohlenstoffatomen einen Pyridin- oder Pyrimidinring und
 R einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein, zwei oder drei Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, wobei
 20 eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann und gleichzeitig ein vorstehend erwähnter heteroatomatischer Ring im Kohlenstoffgerüst durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann und
 25 zusätzlich ein vorstehend erwähnter Pyridylring durch Halogenatome, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppen mono- oder disubstituiert sein muß, wobei jeweils der Alkylteil der vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkanoylgruppen 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

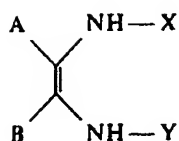
- 30 bedeuten, deren 1H-Tautomere und deren Säureadditionssalze.
 2. Neue Imidazoderivate der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

- A und B wie im Anspruch 1 definiert sind und
 35 R eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Isoxazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Methyl-, Acetyl-, Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, oder eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, welche durch Chloratome, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-Methylpiperazinogruppen in 2-, 4- und/oder 6-Stellung mono- oder disubstituiert sein muß, bedeuten,

- 40 deren 1H-Tautomere und deren Säureadditionssalze.
 3. Neue Imidazoderivate der Formel gemäß Anspruch 1 in der

- A und B wie im Anspruch 1 definiert sind und
 45 R eine 2,6-Dimethoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl-, 2,4-Dimethoxy-5-pyridyl- und 5-Methyl-3-pyrazolylgruppe bedeutet,

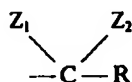
- deren 1H-Tautomere und deren Säureadditionssalze.
 4. 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, dessen 1H-Tautomere und dessen Säureadditionssalze.
 50 5. 2-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin, dessen 1H-Tautomere und dessen Säureadditionssalze.
 6. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.
 7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
 55 8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von Herzinsuffizienzen unterschiedlicher Genese, zur Behandlung und zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe geeignet ist.
 60 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
 65 10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte Verbindung der Formel



(II)

in der

A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,
einer der Reste X oder Y ein Wasserstoffatom und andere der beiden Reste X und Y oder beide Reste X und Y eine Gruppe der Formel



darstellen, in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist,

Z₁ und Z₂, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z₁ und Z₂, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

cyclisiert wird und gewünschtenfalls anschließend

eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der der heteroaromatische Ring eine Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung, Alkanoylierung oder Carbamoylierung in eine entsprechende Verbindung der Formel I übergeführt wird oder

eine so erhaltene Pyridylverbindung der Formel I, welche durch Halogenatome mono- oder disubstituiert ist, mittels eines entsprechendenamins oder Alkoholats in eine entsprechende Amino-, Alkoxy- oder Alkylmercaptoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Pyridylverbindung der Formel I, welche durch Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert ist, mittels Etherspaltung in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihr Säureadditionssalz, insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

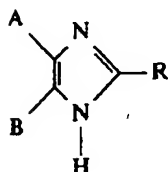
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Acylierungsmittels, eines Kondensationsmittels oder einer Base durchgeführt wird.

13. Verfahren nach den Ansprüchen 10, 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird.

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Imidazopyridine und Purine der Formel



(I)

deren IH-Tautomere, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, nämlich eine blutdrucksenkende, positiv-inotrope und/oder antithrombotische Wirkung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen Formel I bedeutet

A und B zusammen mit den beiden dazwischenliegenden Kohlenstoffatomen einen Pyridin- oder Pyrimidinring und

R einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein, zwei oder drei Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, wobei

eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann und gleichzeitig ein vorstehend erwähnter heteroatomatischer Ring im Kohlenstoffgerüst durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann und

zusätzlich ein vorstehend erwähnter Pyridylring durch Halogenatome, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppen mono- oder disubstituiert sein muß, wobei jeweils der Alkylteil der vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkanoylgruppen 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Imidazo[4,5-b]pyridine, Imidazo[4,5-c]pyridine und Purine der Formel I, deren IH-Tautomere, deren Säureadditionssalze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Für die bei der Definition des Restes R eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise die der

2-Furanyl-, 5-Methyl-2-furanyl-, 3-Furanyl-, 5-Ethyl-3-furanyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, N-Methyl-2-pyrrolyl-, N-Ethyl-2-pyrrolyl-, N-Methyl-3-pyrrolyl-, N-Ethyl-3-pyrrolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 5-Methyl-2-thienyl-, 5-n-Propyl-2-thienyl-, 2-Pyrazinyl-, 2-Pyrimidyl-, 5-Pyrimidyl-, 4-Pyrimidyl-, 5-Thiazolyl-, 2-Thiazolyl-, 2-Oxazolyl-, 5-Oxazolyl-, 4-Methyl-5-oxazolyl-, 4-Methyl-3-isooxazolyl-, 5-Methyl-3-isooxazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 5-Methyl-3-pyrazolyl-, N-Methyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N-Ethyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N-Acetyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N-Aminocarbonyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N-Methylaminocarbonyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N,N-Dimethylaminocarbonyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, 3-Triazolyl-, 2-Amino-3-pyridyl-, 2-Methylamino-3-pyridyl-, 2-Dimethylamino-3-pyridyl-, 2-n-Propylamino-3-pyridyl-, 2-Diethylamino-3-pyridyl-, 2-Chlor-3-pyridyl-, 2-Brom-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-3-pyridyl-, 2-Methoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-3-pyridyl-, 2-n-Propoxy-3-pyridyl-, 2-Mercapto-3-pyridyl-, 2-Ethylmercapto-3-pyridyl-, 2-Piperidino-3-pyridyl-, 2-Morpholino-3-pyridyl-, 2-Piperazino-3-pyridyl-, 2-N-Methyl-piperazino-3-pyridyl-, 2-N-Ethyl-piperazino-3-pyridyl-, 2-N-Isopropyl-piperazino-3-pyridyl-, 4-Amino-3-pyridyl-, 4-Methylamino-3-pyridyl-, 4-Dimethylamino-3-pyridyl-, 4-n-Propylamino-3-pyridyl-, 4-Diethylamino-3-pyridyl-, 4-Chlor-3-pyridyl-, 4-Brom-3-pyridyl-, 4-Hydroxy-3-pyridyl-, 4-Methoxy-3-pyridyl-, 4-Ethoxy-3-pyridyl-, 4-n-Propoxy-3-pyridyl-, 4-Mercapto-3-pyridyl-, 4-Ethylmercapto-3-pyridyl-, 4-Piperidino-3-pyridyl-, 4-Morpholino-3-pyridyl-, 4-Piperazino-3-pyridyl-, 4-N-Methyl-piperazino-3-pyridyl-, 4-N-Ethyl-piperazino-3-pyridyl-, 4-N-Isopropyl-piperazino-3-pyridyl-, 2,6-Dichlor-4-pyridyl-, 2,6-Dimethoxy-4-pyridyl-, 2,6-Diethoxy-4-pyridyl-, 2-Ethoxy-6-methoxy-4-pyridyl-, 2-Chlor-6-amino-4-pyridyl-, 2-Chlor-6-methylamino-4-pyridyl-, 2-Chlor-6-dimethylamino-4-pyridyl-, 2-Chlor-6-diethylamino-4-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-methoxy-4-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-ethoxy-4-pyridyl-, 2,6-Dimethylmercapto-4-pyridyl-, 2-Methoxy-6-methylmercapto-4-pyridyl-, 2,6-Dichlor-3-pyridyl-, 2,6-Dimethoxy-3-pyridyl-, 2,6-Diethoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2-Chlor-6-amino-3-pyridyl-, 2-Chlor-6-methylamino-3-pyridyl-, 2-Chlor-6-dimethylamino-3-pyridyl-, 2-Chlor-6-diethylamino-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-ethoxy-3-pyridyl-, 2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl-, 2-Methoxy-6-methylmercapto-3-pyridyl-, 2-Methoxy-6-n-propylmercapto-3-pyridyl-, 2,4-Dichlor-5-pyridyl-, 2,4-Dimethoxy-5-pyridyl-, 2,4-Diethoxy-5-pyridyl-, 2-Ethoxy-4-methoxy-5-pyridyl-, 2-Chlor-4-amino-5-pyridyl-, 2-Chlor-4-methylamino-5-pyridyl-, 2-Chlor-4-dimethylamino-5-pyridyl-, 2-Chlor-4-diethylamino-5-pyridyl-, 2-Hydroxy-4-methoxy-5-pyridyl-, 2-Hydroxy-4-ethoxy-5-pyridyl-, 2,4-Dimethylmercapto-5-pyridyl-, 2-Methoxy-4-methylmercapto-5-pyridyl-, 2-Methoxy-4-n-propylmercapto-5-pyridyl-, oder 2,4-Dimethoxy-5-pyridylgruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind diejenigen, in denen

A und B wie eingangs definiert sind und

R eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Isoxazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Methyl-, Acetyl-, Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, oder eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, welche durch Chloratome, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-Methylpiperazinogruppen in 2-, 4- und/oder 6-Stellung mono- oder disubstituiert sein muß,

deren IH-Tautomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

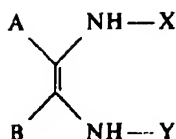
Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A und B wie eingangs definiert sind und

R eine 2,6-Dimethoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl-, 2,4-Dimethoxy-5-pyridyl- und 5-Methyl-3-pyrazolylgruppe bedeutet,

deren IH-Tautomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

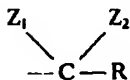
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgendem Verfahren:
Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der Formel



(II)

in der

A und B wie eingangs definiert sind,
einer der Reste X oder Y ein Wasserstoffatom und der andere der beiden Reste X und Y oder beide Reste X und Y eine Gruppe der Formel



darstellen, in der

R wie eingangs definiert ist,

Z₁ und Z₂, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

Z₁ und Z₂, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z. B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester, Amid oder Methojodid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250° C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.-butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der Formel I, in der der heteroaromatische Ring eine Imino-Gruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung, Alkanoylierung oder Carbamoylierung in eine entsprechende Verbindung der Formel I übergeführt werden oder eine Pyridylverbindung der Formel I, welche durch Halogenatome mono- oder disubstituiert ist, so kann diese durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amins oder Alkoholats in eine entsprechende Amino-, Alkoxy- oder Alkylmercaptoverbindung übergeführt werden oder eine Pyridylverbindung der Formel I, welche durch Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert ist, so kann diese mittels Etherspaltung in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden.

Die nachträgliche Alkylierung, Alkanoylierung oder Carbamoylierung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Acetonitril oder Dimethylformamid, z. B. die Alkylierung mit einem Alkylierungsmittel wie Methyljodid, Ethylbromid, n-Propylbromid oder Dimethylsulfat, die Alkanoylierung mit einem Alkanoylierungsmittel wie einem entsprechenden Ester, Anhydrid, Säurehalogenid oder mit einer entsprechenden Alkansäure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol, und die Carbamoylierung mit einem entsprechenden Isocyanat oder einem entsprechenden N,N-Dialkylcarbaminsäurehalogenid, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 150° C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80° C, durchgeführt.

Der nachträgliche Halogenaustausch wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan oder Dimethylformamid mit einem entsprechenden Amin wie Ammoniak, Dimethylamin, Piperidin, Morpholin oder N-Methylpiperazin oder mit einem entsprechenden Alkoholat wie Natriumäthylat, Kaliumäthylat, Natriumisopropylat oder Natriummethylmercaptid, wobei jedoch zweckmäßigerweise ein Überschuß des eingesetzten Amins oder des entsprechenden Alkohols als Lösungsmittel verwendet wird, gegebenenfalls in einem Druckgefäß bei Temperaturen zwischen 50 und 100° C durchgeführt.

Die nachträgliche Etherspaltung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethylenchlorid vorzugsweise in Gegenwart einer Säure, beispielsweise in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Bortribromid und anschließende Hydrolyse des gebildeten Additionsproduktes, bei Temperaturen zwischen -50 und 100° C durchgeführt.

Die erfindungsgemäß erhaltenen neuen Verbindungen können anschließend gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden. Die so erhaltenen Verbindungen lassen sich ferner zur pharmazeutischen Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführen. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält sie nach literaturbekannten Verfahren. So erhält man beispielsweise die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Acylierung der entsprechenden o-Diaminoverbindungen bzw. durch Reduktion der entsprechenden Acylamino-nitro-Verbindungen.

- Wie bereits eingangs erwähnt weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren 1H-Tautomere und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze bei einer langen Wirkungsdauer überlegene pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine blutdrucksenkende, positiv-inotrope und/oder antithrombotische Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- A = 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin,
 B = 2-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin,
 C = 2-(2-Methoxy-6-methylmercapto-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin und
 D = 8-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-purin

- auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

Bestimmung der Blutdruckwirkung und der positiv inotropen Wirkung an der narkotisierten Katze

- Die Untersuchungen wurden an Katzen durchgeführt, die mit Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg i.p.) narkotisiert waren. Die Tiere atmeten spontan. Der diastolische arterielle Blutdruck wurde in der Aorta abdominalis mit einem Statham-Druckwandler (P 23 Dc) gemessen. Für die Erfassung der positiv inotropen Wirkung wurde mit einem Kathetertipmanometer (Millar — PC-350 A) der Druck in der linken Herzkammer gemessen. Daraus wurde der Kontraktilitätsparameter dp/dt_{max} mittels eines Analogdifferenzierers gewonnen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in eine Vena femoralis injiziert. Als Lösungsmittel diente Polydiol 200. Jede Substanz wurde an mindestens 2 Katzen geprüft.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Mittelwerte:

Substanz	Dosis mg/kg lv.	Zunahme von dp/dt in %	Änderung des Blutdrucks in mm Hg
A	1	+ 68	-25
B	2	+155	+48
C	2	+102	+30
D	2	+ 71	-33

- Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, so konnte bei der Untersuchung der Substanzen keinerlei herztotoxische Wirkungen bzw. Kreislaufschäden beobachtet werden.

- Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zur Behandlung von Herzinsuffizienzen unterschiedlicher Genese, da sie die Kontraktilitätskraft des Herzens steigern und durch die Blutdrucksenkung die Entleerung des Herzens erleichtern, zur Behandlung und zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sogen. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe.

- Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise zweibis viermal täglich 0,3 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,3 bis 2 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchsüßholz, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

- 2-(Furan-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

- 6,5 g (50 mMol) Furan-2-carbonsäurechlorid und 5,5 g (50 mMol) 2,3-Diamino-pyridin werden in 50 ml Phosphoroxchlorid 3,5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml Eiswasser versetzt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt, getrocknet und mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 4,66 g (42,0% der Theorie),

Schmelzpunkt: 284°C
 Berechnet: C 54,19, H 3,64, N 18,96, Cl 16,00%;
 Gefunden: C 54,11, H 3,60, N 18,77, Cl 15,77%.

Beispiel 2

5

8-(2-Chlor-6-dimethylamino-4-pyridyl)-purin

0,5 g (2,88 mMol) 8-(2,6-Dichlor-4-pyridyl)-purin werden mit 10 ml einer gesättigten Dimethylaminlösung in Ethanol 5 Stunden in einer Stahl-Bombe auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Wasser verrieben, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Dann wird aus ca. 150 ml Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

10

Ausbeute: 0,19 g (37% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 270°C
 Berechnet: C 52,46, H 4,04, N 30,59, Cl 12,91%;
 Gefunden: C 52,27, H 4,21, N 30,64, Cl 12,65%.

15

Beispiel 3

20

2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

Hergestellt aus 3,4-Diamino-pyridin und 2,6-Dimethoxynicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 10% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 188—190°C
 Berechnet: C 60,92, H 4,72, N 21,86%;
 Gefunden: C 60,72, H 4,78, N 21,77%.

25

Beispiel 4

30

2-(2-Methoxy-6-methylmercapto-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

Hergestellt aus 3,4-Diamino-pyridin und 2-Methoxy-6-methylmercapto-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

35

Ausbeute: 4% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 170—173°C
 Berechnet: C 57,34, H 4,44, N 20,58%;
 Gefunden: C 57,11, H 4,21, N 20,82%.

40

Beispiel 5

8-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-purin

45

Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2-Ethoxy-6-methoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 65% der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 218°C
 Berechnet: C 50,72, H 4,58, N 22,76, Cl 11,52%;
 Gefunden: C 51,02, H 4,53, N 22,46, Cl 11,50%.

50

Beispiel 6

55

2-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-Ethoxy-6-methoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

60

Ausbeute: 31% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 220—222°C
 Berechnet: C 54,81, H 4,93, N 18,26, Cl 11,56%;
 Gefunden: C 55,08, H 4,94, N 18,05, Cl 11,85%.

65

Beispiel 7

2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2,6-Dimethoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

5 Ausbeute: 60% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 210°C
Berechnet: C 53,33, H 4,48, N 19,14, Cl 12,11%;
Gefunden: C 53,51, H 4,41, N 18,92, Cl 11,80%.

Beispiel 8

10 8-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2,6-Dimethoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 24% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 203°C
Berechnet: C 49,07, H 4,12, N 23,85, Cl 12,07%;
Gefunden: C 48,97, H 4,19, N 23,88, Cl 11,22%.

Beispiel 9

20 2-(2-Amino-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-Amino-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 8,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 250°C
Berechnet: C 41,21, H 3,77, N 21,84%;
Gefunden: C 41,30, H 3,68, N 21,72%.

Beispiel 10

8-(2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl)-purin

35 Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2,6-Dimethylmercapto-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

40 Ausbeute: 20% der Theorie,
Schmelzpunkt: 240—242°C
Berechnet: C 49,80, H 3,83, N 24,20, S 22,16%;
Gefunden: C 49,96, H 4,19, N 23,95, S 22,40%.

Beispiel 11

45 2-(2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2,6-Dimethylmercapto-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

50 Ausbeute: 23% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 195°C
Berechnet: C 54,14, H 4,19, N 19,43, S 22,24%;
Gefunden: C 53,99, H 4,39, N 18,78, S 23,80%.

Beispiel 12

55 2-(5-Methyl-thiophen-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

60 Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-thiophen-2-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

65 Ausbeute: 10% der Theorie,
Schmelzpunkt: 254—255°C
Berechnet: C 61,37, H 4,21, N 19,52%;
Gefunden: C 61,51, H 4,20, N 19,69%.

Beispiel 13

2-(1-Acetyl-5-methyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 1-Acetyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1. 5

Ausbeute: 6% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 250–252°C
 Berechnet: C 59,74, H 4,60, N 29,03%;
 Gefunden: C 59,59, H 4,73, N 28,82%. 10

Beispiel 14

2-(5-Methyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin 15

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 1-Acetyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 11% der Theorie, 20
 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 60,29, H 4,55, N 35,15%;
 Gefunden: C 60,25, H 4,64, N 35,15%.

Beispiel 15 25

2-(1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1. 30

Ausbeute: 42% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 61,96, H 5,20, N 32,84%;
 Gefunden: C 62,00, H 5,23, N 33,01%. 35

Beispiel 16

8-(1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl)-purin 40

Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 30% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 250°C 45
 Berechnet: C 56,06, H 4,71, N 39,23%;
 Gefunden: C 55,83, H 4,56, N 39,26%.

Beispiel 17 50

2-(4-Methyl-isooxazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-isooxazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1. 55

Ausbeute: 5,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 240°C (sintern)
 Berechnet: C 60,00, H 4,03, N 27,99%;
 Gefunden: C 59,82, H 4,16, N 28,01%. 60

Beispiel 18

2-(5-Methyl-isooxazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-isooxazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1. 65

Ausbeute: 22,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 60,00, H 4,03, N 27,99%;
 Gefunden: C 60,26, H 4,20, N 28,12%.

Beispiel 19

2-(1-Methylaminocarbonyl-5-methyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 1-Methylaminocarbonyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxchlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 4% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 56,24, H 4,72, N 32,80%;
 Gefunden: C 55,98, H 4,59, N 32,91%.

Beispiel 20

8-(2,6-Dichlor-4-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2,6-Dichlor-isonicotinsäurechlorid in Phosphoroxchlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 13% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 45,14, H 1,88, N 26,32, Cl 26,65%;
 Gefunden: C 45,21, H 2,04, N 26,20, Cl 26,85%.

Beispiel 21

8-(2-Hydroxy-6-methoxy-3-pyridyl)-purin-hydrobromid

Zu einer Suspension von 2,0 g (7,78 mMol) 8-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-purin in 80 ml 1,2-Dichloräthan werden bei -50°C 1,9 ml Bortribromid zugetropft. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und unter Eiskühlung werden 10 ml eines Äthanol-Wasser-Gemisches (1 : 1) hinzugegeben, wobei das Produkt als Hydrobromid ausfällt, das durch Umkristallisation aus Dimethylformamid gereinigt wird.

Ausbeute: 950 mg (37,7% der Theorie),
 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 40,76, H 3,11, N 21,61, Cl 24,66%;
 Gefunden: C 40,85, H 3,32, N 21,45, Cl 24,65%.

Beispiel 22

2-(Thiophen-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und Thiophen-2-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 256–262°C
 Berechnet: C 50,53, H 3,39, N 17,68, Cl 14,92%;
 Gefunden: C 50,72, H 3,42, N 17,88, Cl 14,69%.

Beispiel 23

2-(Furan-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und Furan-2-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 42,0% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 284°C
 Berechnet: C 54,19, H 3,64, N 18,96, Cl 16,00%;
 Gefunden: C 54,25, H 3,71, N 18,66, Cl 15,99%.

Beispiel 24

2-(5-Methyl-furan-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-furan-2-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 32,3% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 215—220°C
 Berechnet: C 56,06, H 4,28, N 12,83, Cl 15,04%;
 Gefunden: C 56,01, H 4,11, N 12,78, Cl 15,11%.

5

Beispiel 25

2-[2-(Piperidin-1-yl)-3-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid

10

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Piperidin-1-yl)-pyridin-3-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 40,4% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 248—252°C
 Berechnet: C 54,87, H 4,89, N 19,99%;
 Gefunden: C 55,10, H 5,10, N 19,98%.

15

Beispiel 26

2-[2-(Piperidin-1-yl)-5-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid

20

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Piperidin-1-yl)-pyridin-5-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 38,3% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 54,55, H 5,44, N 19,88, Cl 20,13%;
 Gefunden: C 54,80, H 5,56, N 19,70, Cl 20,50%.

25

Beispiel 27

2-[2-(Morpholin-4-yl)-3-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid

30

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Morpholino-4-yl)-pyridin-3-carbonsäure analog Beispiel 1.

35

Ausbeute: 39,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 246—248°C
 Berechnet: C 50,86, H 4,84, N 19,77, Cl 20,02%;
 Gefunden: C 51,10, H 4,85, N 19,75, Cl 19,75%.

40

Beispiel 28

2-[2-(Morpholin-4-yl)-5-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Morpholino-4-yl)-pyridin-5-carbonsäure analog Beispiel 1.

45

Ausbeute: 7,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 224—226°C
 Berechnet: C 50,86, H 4,84, N 19,77, Cl 20,02%;
 Gefunden: C 50,60, H 4,89, N 19,78, Cl 19,90%.

50

Beispiel 29

2-(6-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

55

Ein Gemisch aus 3,52 g (20 mMol) 6-Chlornicotinsäurechlorid und 2,17 g (20 mMol) 2,3-Diaminopyridin wird in 40 ml Phosphoroxychlorid 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit 100 ml Eiswasser zersetzt, die Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt und das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

60

Ausbeute: 36,9% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 270°C
 Berechnet: C 57,28, H 3,06, N 24,29%;
 Gefunden: C 57,20, H 3,11, N 24,10%.

65

Beispiel 30

2-(2-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog aus Beispiel 29 aus 2-Chlornicotinsäurechlorid und 2,3-Diaminopyridin in Phosphoroxchlorid.

Ausbeute: 26,0% der Theorie,
 5 Schmelzpunkt: 209–211°C
 Berechnet: C 57,28, H 3,06, N 24,29, Cl 15,37%;
 Gefunden: C 57,88, H 3,16, N 24,31, Cl 15,55%.

Beispiel 31

10

2-(6-Hydroxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Ein Gemisch aus 1,4 g (6,0 mMol) 2-(6-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin, 20 ml n-Propanol, 20 ml Wasser und 2,4 g Natriumhydroxid wird 15 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit
 15 Eisessig neutralisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 62,8% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 260°C
 Berechnet: C 62,26, H 3,80, N 26,40%;
 20 Gefunden: C 62,45, H 3,84, N 26,45%.

Beispiel 32

2-(2-Hydroxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid

25

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und 2N Natronlauge analog Beispiel 31.

Ausbeute: 26,9% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 260°C
 30 Berechnet: C 51,29, H 4,20, N 10,32, Cl 21,75%;
 Gefunden: C 51,40, H 4,29, N 10,07, Cl 21,97%.

Beispiel 33

35

2-(6-Methoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

1,0 g (4,34 mMol) 2-(6-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin wird in einer Lösung von Natriummethylat, hergestellt aus 115 mg (5,0 mMol) Natrium in 20 ml Methanol, sechs Stunden lang in einem Druckgefäß auf 180°C erhitzt. Danach wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand mit 40 ml Wasser versetzt und mit 2 n Salzsäure schwach angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser, dann mit Aceton und Äther gewaschen und anschließend getrocknet.
 40

Ausbeute: 530 mg (54% der Theorie),
 Schmelzpunkt: > 250°C
 45 Berechnet: C 63,72, H 4,46, N 24,77%;
 Gefunden: C 63,63, H 4,50, N 24,67%.

Beispiel 34

50

8-(6-Methoxy-3-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 8-(6-Chlor-3-pyridyl)-purin und Natrium-methylat analog Beispiel 33.

Ausbeute: 42% der Theorie,
 55 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 58,15, H 3,99, N 30,82%;
 Gefunden: C 57,95, H 3,89, N 30,85%.

Beispiel 35

60

8-(2,4-Dimethoxy-5-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 8-(2,4-Dichlor-5-pyridyl)-purin und Natrium-methylat analog Beispiel 33.

Ausbeute: 48% der Theorie,
 65 Schmelzpunkt: > 250°C
 Berechnet: C 56,03, H 4,31, N 27,22%;
 Gefunden: C 55,85, H 4,40, N 26,94%.

Beispiel 36

2-(2,4-Dimethoxy-5-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2-(2,4-Dichlor-5-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und Natrium-methylat analog Beispiel 33.

Ausbeute: 40% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 238—240°C
 Berechnet: C 60,93, H 4,72, N 21,86%;
 Gefunden: C 60,75, H 4,91, N 21,96%.

Beispiel 37

2-(2-N,N-Dimethylamino-6-methoxy-4-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-6-methoxy-4-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid und Dimethylamin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 22,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 191—193°C
 Berechnet: $\times \text{HCl} \times 2\text{H}_2\text{O}$: C 53,42, H 5,44, N 22,25, Cl 11,26%;
 Gefunden: C 53,30, H 5,33, N 23,15, Cl 11,20%.

Beispiel 38

2-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-3-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-Methyl-piperazin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 68,4% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 243—246°C
 Berechnet: $\times 3 \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$: C 45,57, H 5,50, N 19,93, Cl 25,22%;
 Gefunden: C 45,25, H 5,82, N 19,78, Cl 24,95%.

Beispiel 39

2-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-5-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-5-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-Methyl-piperazin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 95,7% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 248—250°C
 Berechnet: C 65,29, H 6,16, N 28,55%;
 Gefunden: C 65,10, H 6,16, N 28,50%.

Beispiel A

Tabletten zu 100 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
Carboxymethylcellulose	19,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>175,0 mg</u>

Feuchtsiebung: 1,5 mm
 Trocknen: Umlufttrockenschrank 50°C
 Trockensiebung: 1 mm

Dem Granulat die restlichen Hilfsstoffe zumischen und Endmischung zu Tabletten verpressen.

Tablettengewicht: 175 mg
 Stempel: 8 mm

Beispiel B

Dragées zu 50 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

5 Zusammensetzung: 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	50,0 mg
Maisstärke getr.	20,0 mg
Lösliche Stärke	2,0 mg
10 Carboxymethylcellulose	7,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>80,0 mg</u>

Wirkstoff und Stärke mit wäßriger Lösung der löslichen Stärke gleichmäßig befeuchten.

15 Feuchtsiebung:	1,0 mm
Trockensiebung:	1,0 mm
Trocknung:	50°C im Umlufttrockenschrank

20 Granulat und restliche Hilfsstoffe mischen und zu Kernen verpressen.

Kerngewicht:	80 mg
Stempel:	6 mm
Wölbungsradius:	5 mm

25 Die fertigen Kerne werden auf übliche Weise mit einem Zuckerüberzug im Dragierkessel versehen.
 Dragéegewicht: 120 mg.

Beispiel C

30 Suppositorien zu 75 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

1 Zäpfchen enthält:

35 Wirksubstanz	75,0 mg
Zäpfchenmasse	
(z. B. Witepsol H 19 und Witepsol W 45)	1625,0 mg
	<u>1700,0 mg</u>

40 Herstellungsverfahren

Die Zäpfchenmasse wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

45 Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel D

Ampullen zu 50 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

50 1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz	50,0 mg
Ethoxylierte Hydroxystearinsäure	750,0 mg
55 1,2-Propylenglykol	1000,0 mg
Dest. Wasser ad	5,0 mg

Herstellungsverfahren

60 Die Wirksubstanz wird in 1,2-Propylenglykol und ethoxylierter Hydroxystearinsäure gelöst, dann mit Wasser auf das angegebene Volumen aufgefüllt und steril filtriert.

Abfüllung:	in Ampullen zu 5 ml
Sterilisation:	20 Minuten bei 120°C

65

Beispiel E

Tropfen zu 100 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

OS 37 22 992

Wirksubstanz	1,0 g	
p-Oxybenzoesäuremethylester	0,035 g	
p-Oxybenzoesäurepropylester	0,015 g	
Anisöl	0,05 g	
Menthol	0,06 g	5
Saccharin-Natrium	1,0 g	
Glycerin	10,0 g	
Ethanol	40,0 g	
Dest. Wasser ad	100,0 ml	10

Herstellungsverfahren

Die Benzoesäureester werden in Ethanol gelöst und anschließend das Anisöl und das Menthol zugegeben. Dann wird die Wirksubstanz, Glycerin und Saccharin-Natrium im Wasser gelöst zugegeben. Die Lösung wird anschließend klar filtriert.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65